



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de Ciencias

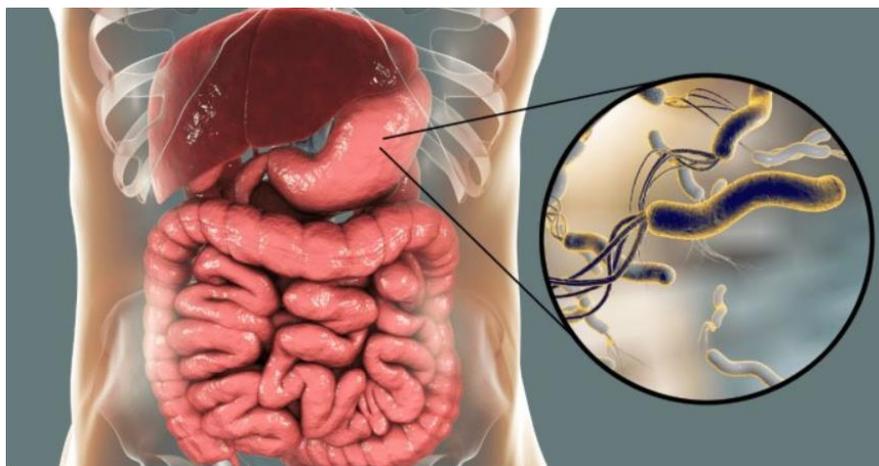
Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Revisión bibliográfica: *Helicobacter pylori*: patoxénese, diagnóstico y tratamento. El problema de la resistencia a antibióticos

Revisión bibliográfica: *Helicobacter pylori*: patoxénese, diagnóstico e tratamento. O problema da resistencia aos antibióticos

Literature review: *Helicobacter pylori*: pathogenesis, diagnosis and treatment. The problem of antibiotic resistance



Nerea Montero López

Curso: 2023-2024. Convocatoria: Xuño

Directora : María Concepción Herrero López

ÍNDICE

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	2
3. METODOLOGÍA	2
3.1 Diseño.....	2
3.2 Estrategia de búsqueda.....	2
3.3 Criterios de inclusión y exclusion.....	3
3.4 Extracción de datos.....	3
4. <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	3
5. EPIDEMIOLOGÍA	5
6. DIAGNÓSTICO	7
6.1 Métodos invasivos	7
6.1.1 Histología.....	8
6.1.2 Prueba rápida de ureasa.....	8
6.1.3 Cultivo.....	9
6.1.4 Métodos moleculares.....	10
6.2 Métodos no invasivos	10
6.2.1 Prueba de antígenos en heces (SAT).....	10
6.2.2 Serología.....	11
6.2.3 Prueba de urea en el aliento (UBT).....	11

7. TRATAMIENTO	13
7.1 Mecanismos biomoleculares de resistencia de <i>Helicobacter pylori</i> a los antibióticos	14
7.1.1 Amoxicilina.....	14
7.1.2 Claritromicina.....	15
7.1.3 Metronidazol.....	15
7.1.4 Tetraciclinas.....	16
7.2 Pruebas de detección de resistencia a antibióticos	17
8. VACUNAS	18
9. CONCLUSIONES	19
10. BIBLIOGRAFÍA	21

RESUMEN

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa, microaerófila, curva o en forma de S que habita en el ambiente gástrico de más de la mitad de la población del mundo. La infección causa gastritis crónica, que puede progresar a patologías gastroduodenales graves, incluida la úlcera péptica, el cáncer gástrico y el linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica. Tras amplias investigaciones, se ha descubierto que la infección por *H.pylori* no solo está asociada con trastornos gástricos sino también puede dar lugar a otras patologías localizadas fuera del estómago. Con el objetivo de lograr sobrevivir y colonizar con éxito ambientes tan hostiles *H.pylori* emplea una gran variedad de mecanismos especiales. La mayoría de las infecciones por *H.pylori* se adquieren durante la primera infancia y luego persisten durante toda la vida. Dado que saber si hay o no infección actual es crucial para determinar el tipo de tratamiento necesario, las pruebas de detección de la infección por *H.pylori* son fundamentales para supervisar la efectividad del tratamiento y gestionar la enfermedad. Estas pueden dividirse en métodos invasivos, que requieren muestras de biopsia obtenidas mediante endoscopia, y métodos no invasivos. Existen varios regímenes de tratamiento de erradicación para *H.pylori* en todo el mundo, y el régimen de tratamiento estándar varía según la región y el país debido a las diferencias en la disponibilidad de medicamentos y la resistencia a los antimicrobianos. Una vacuna contra *H.pylori* disminuiría la frecuencia y gravedad de las enfermedades gastrointestinales, además de prevenirlas o erradicarlas. Sin embargo, es fundamental la participación activa de más centros de investigación en este campo.

PALABRAS CLAVE

Helicobacter pylori, úlcera gástrica, resistencia a antibióticos.

RESUMO

Helicobacter pylori é unha bacteria gramnegativa, microaerófila, curva ou en forma de S que vive no medio gástrico de máis da metade da poboación do mundo. A infección causa gastrite crónica, que pode progresar a patoloxías gastroduodenais graves, incluíndo úlcera péptica, cancro gástrico e linfoma de tecido linfoide asociado á mucosa gástrica. Tras amplas investigacións, descubriuse que a infección por *H.pylori* non só se asocia con trastornos gástricos senón que tamén pode provocar outras patoloxías localizadas fóra do estómago. Co obxectivo de lograr sobrevivir e colonizar con éxito ambientes tan hostís, *H.pylori* emprega unha gran variedade de mecanismos especiais. A maioría das infeccións por *H.pylori* adquírense durante a primeira infancia e despois persisten durante

toda a vida. Dado que saber se hai ou non infección actual é crucial para determinar o tipo de tratamento necesario, as probas de detección da infección por *H.pylori* son fundamentais para supervisar a efectividade do tratamento e xestionar a enfermidade. Estas pódense dividir en métodos invasivos, que requiren mostras de biopsia obtidas por endoscopia, e métodos non invasivos. Existen varios réximes de tratamento de erradicación para *H.pylori* en todo o mundo, e o réxime de tratamento estándar varía segundo a rexión e o país debido ás diferenzas na dispoñibilidade de medicamentos e a resistencia aos antimicrobianos. Unha vacina contra *H.pylori* reduciría a frecuencia e a gravidade das enfermidades gastrointestinais, ademais de previlas ou erradicalas. Non obstante, é fundamental a participación activa de máis centros de investigación neste campo.

PALABRAS CLAVE

Helicobacter pylori, úlcera gástrica, resistencia a antibióticos.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a gram-negative, microaerophilic, curved or S-shaped bacteria that lives in the gastric environment of more than half of the world's population. The infection causes chronic gastritis, which can progress to serious gastroduodenal pathologies, including peptic ulcer, gastric cancer, and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. After extensive research, it has been discovered that *H.pylori* infection is not only associated with gastric disorders but can also lead to other pathologies located outside the stomach. In order to survive and successfully colonize such hostile environments, *H.pylori* uses a wide variety of special mechanisms. Most *H.pylori* infections are acquired during early childhood and then persist throughout life. Since knowing whether or not there is a current infection is crucial to determining the type of treatment needed, testing for *H.pylori* infection is essential to monitor the effectiveness of treatment and manage the disease. These can be divided into invasive methods, which require biopsy samples obtained by endoscopy, and non-invasive methods. There are several eradication treatment regimens for *H.pylori* around the world, and the standard treatment regimen varies by region and country due to differences in drug availability and antimicrobial resistance. A vaccine against *H.pylori* would reduce the frequency and severity of gastrointestinal diseases, in addition to preventing or eradicating them. However, the active participation of more research centers in this field is essential.

KEY WORDS

Helicobacter pylori, gastric ulcer, antibiotic resistance

1. INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria que puede colonizar el estómago humano y causar gastritis crónica, úlcera péptica, linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas y cáncer gástrico (Godavarthy & Puli, 2023).

Recientemente, la OMS ha publicado una lista de “patógenos prioritarios” que muestran resistencia a los antimicrobianos. Esta lista comprende 12 familias bacterianas que representan una grave amenaza para la salud humana. Dichas bacterias se han dividido en tres niveles de prioridad: crítica, alta y media. *Helicobacter pylori*, resistente a claritromicina ha sido clasificada como una especie de alta prioridad, junto con bacterias resistentes a vancomicina como *Enterococo faecium* y *Staphylococcus aureus* resistente a metililina (Suzuki *et al.*, 2022).

Los antibióticos son sustancias químicas que tienen actividad citostática o influencia citotóxica sobre los microbios infecciosos. El hallazgo de los antibióticos ha marcado un hito en el siglo XX en la batalla contra numerosas infecciones bacterianas (Akram *et al.*, 2023). Alexander Fleming recibió el Premio Nobel de Medicina en 1945 por descubrir el primer antibiótico, al que llamó penicilina (Huemer *et al.*, 2020). Se conoce como la época dorada de la producción de antibióticos al periodo comprendido entre 1945 y 1963 ya que en ella se descubrieron nuevas clases de antibióticos. Los antibióticos han estado haciendo maravillas en la lucha contra una gran cantidad de microbios infecciosos durante décadas (Akram *et al.*, 2023).

Sin embargo Fleming ya advirtió que un uso excesivo e inadecuado de los antibióticos podía dar lugar a resistencias (Huemer *et al.*, 2020). Sólo 2 años después de la inmensa producción industrial de penicilina se informó el desarrollo de resistencia bacteriana entre varios pacientes (Abraham & Chain, 1940). Se conoce como resistencia antimicrobiana a la capacidad heredada de los microorganismos para crecer en altas concentraciones de antibióticos. Normalmente se cuantifica midiendo la concentración mínima inhibitoria (CMI) de un antibiótico particular en el que las bacterias resistentes pueden multiplicarse y crecer en concentraciones de antibiótico que son letales para otras cepas de la misma especie. Un número cada vez mayor de bacterias se están volviendo resistentes a múltiples antibióticos, lo que da como resultado bacterias multirresistentes y esto se ha convertido en una amenaza global para la salud humana.

La resistencia a los antibióticos a menudo causa un retraso en el tratamiento antibiótico adecuado, lo cual conlleva a un aumento de la morbilidad y mortalidad. Anualmente, unas

700.000 personas fallecen en todo el mundo debido a infecciones causadas por bacterias que desarrollan resistencia a los antibióticos (Huemer *et al.*, 2020).

Las causas de esta resistencia antimicrobiana según la OMS responden a factores como la prescripción y utilización no reglamentadas de antibióticos, la falta de acceso a medicamentos de calidad a precio asequible, la falta de agua limpia y de servicios de saneamiento entre otros (Organización Panamericana de la Salud, 2021).

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es elaborar una revisión bibliográfica en la que se recopile información lo más actualizada posible sobre *Helicobacter pylori*. Primero se dará una visión general de las características de la bacteria, la epidemiología y los métodos de diagnóstico. Luego se presentan los principales antibióticos utilizados y los mecanismos biomoleculares de resistencia además de las estrategias de tratamiento más utilizadas, para finalmente mostrar las posibles vacunas en desarrollo.

3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO

Este trabajo está organizado de manera que reúna de forma ordenada los temas principales de interés sobre *Helicobacter pylori*. Para lograr esto, se recopilan artículos científicos de diversas fuentes que contengan la información de interés.

3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se utilizaron las bases de datos Web of Science, PubMed y Google Scholar. Para una primera búsqueda general se utilizaron las palabras "*Helicobacter pylori*" y "antibiotic resistance". Posteriormente se realizó una segunda búsqueda más refinada, centrada en artículos científicos que completaran la información recogida en los anteriores, utilizando palabras clave como "treatment", "biomolecular mechanisms", "pathogenesis", "vaccine". Dado la gran cantidad de artículos se limitaron las búsquedas a aquellos publicados en los últimos 5 años, con especial atención en los considerados como revisiones bibliográficas ya que sintetizan información de varias fuentes.

Además para completar la información también se utilizaron libros y páginas web.

3.3 CRITERIO DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron el tipo de artículo que contenga aspectos de interés y eligiendo aquellos con más citas.

En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron los artículos antiguos para realizar una revisión lo más actualizada posible.

3.4 EXTRACCIÓN DE DATOS

Se seleccionó la información después de la lectura de los diversos artículos escogidos, y se extrajo la más relevante para el tema a tratar.

4. *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa, microaerófila, curva o en forma de S que habita en el ambiente gástrico de más de la mitad de la población del mundo. La infección causa gastritis crónica, que puede progresar a patologías gastroduodenales graves, incluida la úlcera péptica, el cáncer gástrico y el linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica. Las diversas enfermedades son causadas por interacciones complejas de virulencia bacteriana, genética del hospedador y factores ambientales, que dan como resultado diferentes fenotipos de gastritis crónica (Malfertheiner *et al.*, 2023). La presencia de gastritis crónica y úlcera gástricas ocasionadas por infección de *Helicobacter pylori*, puede provocar un daño adicional al ADN de las células de la mucosa gástrica, incrementando así el riesgo de cáncer gástrico. Esta es la razón por la cual la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha clasificado a *Helicobacter pylori* como un carcinógeno de clase I (Sun *et al.*, 2023).



Figura 1. Imagen de *Helicobacter pylori*.(Singh *et al.*, 2021)

Aunque previamente se habían observado microorganismos en forma de espiral en el estómago, no fue hasta 1982 que Warren y Marshall identificaron una infección bacteriana como la causa de la gastritis crónica y lograron aislar el microorganismo responsable.

Inicialmente conocida como *Campylobacter pylori*, la bacteria fue reclasificada como *Helicobacter pylori* en 1989. La confirmación de que la infección por *Helicobacter pylori* provoca gastritis se obtuvo a través de experimentos con la ingestión de un caldo bacteriano y la cura de la gastritis mediante su erradicación, es decir, cumpliendo con los postulados de Koch (Malfertheiner *et al.*, 2023).

Tras amplias investigaciones, se ha descubierto que la infección por *H.pylori* no solo está asociada con trastornos gástricos sino que también puede dar lugar a otras patologías localizadas fuera del estómago. La infección por *H.pylori* está estrechamente relacionada con la deficiencia de hierro inexplicable, la deficiencia de vitamina B12 y algunos casos de púrpura trombocitopénica idiopática. Además otros estudios sugieren que la infección se relaciona con patologías neurológicas, cardiovasculares, endocrinológicas y dermatológicas, pero se requiere mayor evidencia para aceptar o refutar estas asociaciones (Lara Icaza *et al.*, 2021).

Con el objetivo de lograr sobrevivir y colonizar con éxito en ambientes tan hostiles *H.pylori* emplea una gran variedad de mecanismos especiales. Emplea su motilidad flagelar crucial para nadar en el contenido gástrico, permitiéndole así a la bacteria entrar en la capa de moco gástrico. Contiene de 4 a 8 flagelos situados en uno o ambos polos de la bacteria. Los flagelos pueden proporcionar diferentes movimientos según el medio en el que se encuentre la bacteria. En medios líquidos presenta una motilidad natatoria, mientras que en agar blando y en la superficie de medios sólidos se pueden observar movimientos de extensión y enjambre respectivamente (de Brito *et al.*, 2019). Los flagelos, además de facilitar la movilidad de los microorganismos, también juegan un papel importante en la formación de biopelículas. Las biopelículas son agregados adherentes de microorganismos encerrados en una matriz hidratada de sustancias poliméricas extracelulares. Protegen a las bacterias contra los antibióticos y ambientes hostiles (Sun *et al.*, 2023). La dirección del movimiento de la bacteria está regulada por fenómenos como la quimiotaxis y la taxis energética, lo que facilita la orientación de las bacterias en gradientes de pH y bicarbonato, entre otros, presentes en el moco gástrico.

La capacidad de las bacterias para moverse puede ser inhibida *in vitro* mediante el uso de ciertos compuestos, lo que resulta en una reducción de la densidad de colonización de *H.pylori*. Este enfoque podría presentar una estrategia segura para el tratamiento de esta infección (Malfertheiner *et al.*, 2023).

Antes del descubrimiento de la bacteria se creía que el ambiente gástrico era estéril debido a su alta acidez. La actividad de la ureasa de *H.pylori* es fundamental para su colonización, ya que esta enzima cataliza la hidrólisis de la urea en dióxido de carbono y amoníaco. Estas sustancias actúan como tampón neutralizando la acidez en el entorno gástrico. Además, la hidrogenasa desencadena una vía de señalización que permite a *H.pylori* utilizar el hidrógeno molecular como fuente de energía para su metabolismo. Los iones de níquel deben de estar presentes en cantidades suficientes en el estómago para que estas enzimas funcionen correctamente ya que actúa como cofactor (de Brito *et al.*, 2019). El uso de inhibidores de la ureasa para suprimir la función de la ureasa es una estrategia potencialmente prometedora para eliminar a *H.pylori* (Sun *et al.*, 2023).

Otro mecanismo importante es la adherencia de *H.pylori* a las células epiteliales para conseguir una alta colonización a pesar del desprendimiento de células epiteliales, el recambio de la capa de moco y la fuerza física involucrada en el vaciado gástrico (Malfertheiner *et al.*, 2023). Para ello desempeñan un papel fundamental las adhesinas como por ejemplo BabA, SabA y HopQ que establecen una colonización permanente uniéndose a diversas mucinas y receptores (Sun *et al.*, 2023).

Después de que las células de *H.pylori* se establecen en la mucosa, una combinación de factores de virulencia y respuestas del hospedador provoca inflamación, daño tisular y formación de úlceras. Los productos patógenos como la citotoxina VacA (una exotoxina), la ureasa y una respuesta autoinmune desencadenada por el lipopolisacárido de *H.pylori* contribuyen a la destrucción y ulceración del tejido (Madigan *et al.*, 2022).

5. EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las infecciones por *H.pylori* se adquieren durante la primera infancia y luego persisten durante toda la vida (Sonnenberg, 2022). Aproximadamente 4.400 millones de personas en todo el mundo están infectados por esta bacteria (de Brito *et al.*, 2019) y no parece existir ni una sola población, ni siquiera en los lugares más remotos de la Tierra, cuyos miembros estén totalmente libres de ella (Sonnenberg, 2022). Estudios de migración sugieren que la bacteria se diseminó desde África, con los humanos, hace 60.000 años (Chahuán A. *et al.*, 2020).

En la figura 2, se presenta una estimación de la prevalencia de la infección en distintas regiones del mundo y se observa que la infección está aumentando en los países en desarrollo (Saxena *et al.*, 2020), alcanzando el 70% o más en países de Latinoamérica y

África. Chile, en particular, es considerado como un país con una alta prevalencia de esta infección, con cifras que llegan hasta 3/4 de la población en algunos estudios.

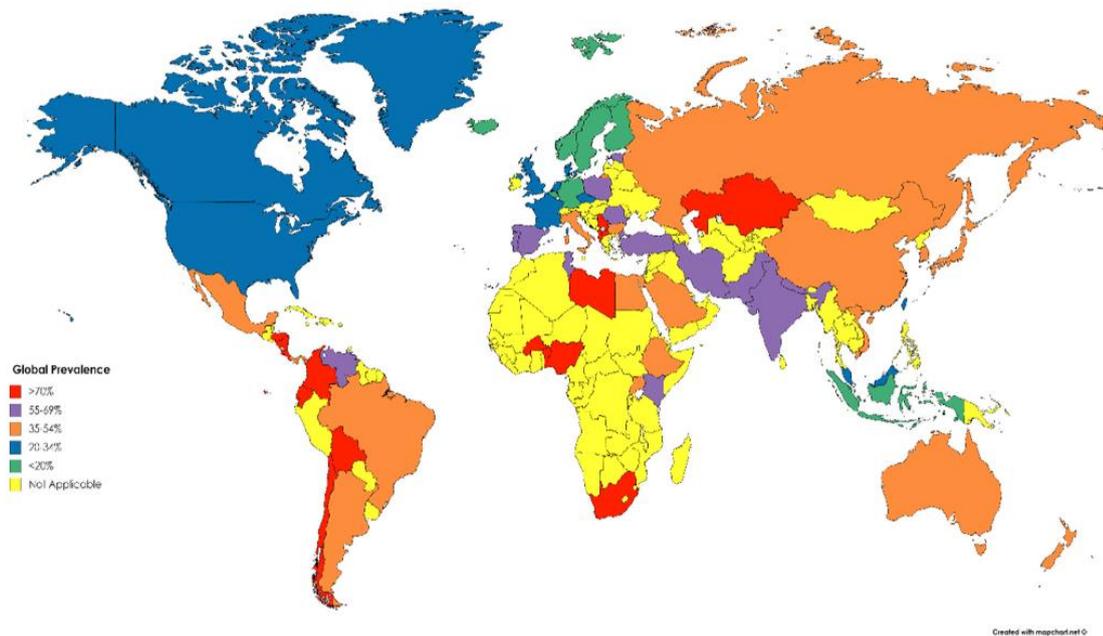


Figura 2. Mapa mundial que muestra la propagación de la infección por *Helicobacter pylori*. Los colores muestran la prevalencia: rojo (70%), morado (55-69%), naranja (35-54%), azul (21-34%), verde (menos de 20%) y amarillo (información no disponible)(Saxena *et al.*, 2020).

La distribución de frecuencia de *H.pylori* entre diferentes poblaciones y entre diferentes grupos socioeconómicos dentro de una población determinada están claramente correlacionados con los estándares de higiene pública. Sin embargo, todavía se desconocen los mecanismos, vías y patrones de comportamiento que dan lugar a una distribución general de la infección.

El proceso exacto mediante el cual se propaga la infección no se ha identificado con certeza. La forma de contagio más ampliamente reconocida es de individuo a individuo, ya sea a través de contacto oral-oral, oral-fecal o ambas, probablemente durante la infancia. En cuanto a la transmisión oral-oral, las bolsas periodontales y la inflamación en la cavidad bucal pueden favorecer la colonización de *H.pylori* (Chahuán A. *et al.*, 2020). En cuanto a la transmisión oral-fecal se encontró una fuerte asociación entre la infección por hepatitis A ,que suele transmitirse por vía fecal-oral, y la infección por *H.pylori* (Sukri *et al.*, 2020). Se ha planteado también la posibilidad de una transmisión a través de verduras contaminadas. Las amebas de vida libre son protozoos que suelen encontrarse en vegetales contaminados y pueden actuar como vehículos de transmisión de bacterias resistentes a las amebas, como es el caso de *H.pylori* (Mezmale *et al.*, 2020). La

transmisión también puede ocurrir a través de sistemas de alcantarillado deficientes y aguas residuales. Esto se demostró mediante análisis del gen ARN 16S de *H.pylori* en aguas residuales y muestras de agua (Sukri *et al.*, 2020). Se ha relacionado la alta positividad de *H.pylori* en la contaminación del agua potable como una de las causas de las altas tasas de cáncer gástrico observadas en algunos países (Chahuán A. *et al.*, 2020). Además también se ha documentado la transmisión a través de la leche, se ha supuesto que la leche de los animales domésticos es una fuente probable de infección de *H.pylori* en humanos (Mezmale *et al.*, 2020).

6. DIAGNÓSTICO

Dado que saber si hay o no infección actual es crucial para determinar el tipo de tratamiento necesario, las pruebas de detección de la infección por *H.pylori* son fundamentales para supervisar la efectividad del tratamiento y gestionar la enfermedad (Ansari & Yamaoka, 2022).

En la mayoría de los casos de infección por *H.pylori*, los pacientes son asintomáticos pero pueden evolucionar a diversas enfermedades gastrointestinales, como gastritis crónica activa, úlceras pépticas o duodenales, adenocarcinoma gástrico y linfoma tisular asociado a mucosas. Por lo tanto, resulta complejo para los médicos determinar a quién se le debe realizar la prueba de detección de la infección por *H.pylori* y quienes deben recibir tratamiento (Pohl *et al.*, 2019).

Existen varios métodos de diagnóstico disponibles para detectar infecciones por *H.pylori*. Estos pueden dividirse en métodos invasivos, que requieren muestras de biopsia obtenidas mediante endoscopia, y métodos no invasivos. Está universalmente aceptado que no hay una prueba que se considere la mejor para el diagnóstico de infecciones, y la fiabilidad y precisión del diagnóstico aumentan cuando se emplean múltiples pruebas de diagnóstico (Ansari & Yamaoka, 2022). La elección del método dependerá de la accesibilidad, sus ventajas y desventajas, sensibilidad y especificidad, y de las diferentes circunstancias clínicas de cada paciente (Bordin *et al.*, 2021).

6.1 Métodos invasivos

Cuando está indicada una endoscopia, *H.pylori* puede detectarse mediante histología, prueba rápida de ureasa (RUT), cultivo y pruebas basadas en la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) utilizando muestras de biopsia gástrica (Pohl *et al.*, 2019).

6.1.1 Histología

En muchos estudios se considera esta técnica como la mejor y consiste en la observación de bacterias típicas asociadas con reacciones inflamatorias en los portaobjetos de tejidos (de Brito *et al.*, 2019). Para ello se deben tomar muestras de biopsia gástrica que serán evaluadas por un patólogo. Existen varias tinciones para la búsqueda de la infección entre las que encontramos hematoxilina-eosina, además de otras como Genta, Warthin-Starry de plata y Giemsa. La tinción de Giemsa modificada es la primera opción, ya que es más barata y reproducible con buenos resultados, además podría tener más especificidad que las demás. En cuanto al muestreo, se sigue el protocolo de Sidney para reportar la gastritis de forma universal. Este incluye 5 biopsias: 2 de antro, 1 de ángulo y 2 de cuerpo gástrico. Este método ofrece la ventaja de detectar *H.pylori* en personas con gastritis crónica de más de 15-20 años de duración, que presentan cambios atróficos en el antro y una disminución consecuente de la población de *H.pylori* en esa área (Chahuán A. *et al.*, 2020).

Tiene la ventaja de que permite evaluar el grado de lesiones patológicas como gastritis, atrofia gástrica, metaplasia intestinal y cáncer. Sin embargo, los resultados de los métodos basados en histología se ven afectados por varios factores como el lugar de recogida de la muestra, el tamaño y el número de muestras de biopsia, los métodos de tinción, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el tratamiento con antibióticos y la experiencia del patólogo y hemorragia por úlcera péptica. El tratamiento de la gastritis atrófica con agentes supresores de ácido como IBP pueden inducir la migración de las bacterias desde el antro hasta el estómago proximal, por eso se recomienda suspender el consumo de IBP durante 2 semanas y el consumo de antibióticos durante 4 semanas antes de realizar investigaciones histológicas (Ansari & Yamaoka, 2022).

6.1.2 Prueba rápida de ureasa

El test de ureasa rápido (RUT) se basa en la detección de la actividad de la enzima bacteriana ureasa presente en muestras de biopsia. Los tejidos de la biopsia que contienen la ureasa producida por *H.pylori* se colocan en un medio que contiene urea. La urea en presencia de esta enzima se descompone en dióxido de carbono y amoníaco debido a la acción de la ureasa. El amoníaco generado eleva el pH del medio, creando una condición alcalina, lo que se detecta mediante un indicador de pH, lo cual se manifiesta mediante un cambio de color en el medio (Ansari & Yamaoka, 2022).

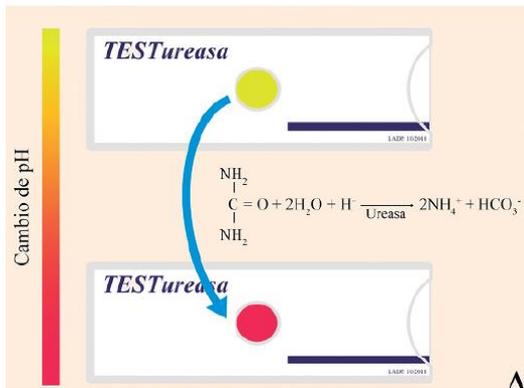


Figura 3. Principio de funcionamiento de la prueba de la ureasa (Chahuán A. *et al.*, 2020).

Los resultados del RUT se obtienen en cuestión de minutos u horas. Es un ensayo barato, rápido y generalmente muy específico, pero su sensibilidad puede verse afectada (Pohl *et al.*, 2019). Cuando la densidad bacteriana del tejido de la biopsia no es la adecuada o bajo la influencia de antibióticos, es probable que se produzca una reacción falsa negativa. El IBP tiene un efecto negativo transitorio sobre la viabilidad y la morfología por lo tanto no se recomienda utilizar exclusivamente el RUT para diagnosticar a un paciente que ha tomado un IBP en el pasado (Sun *et al.*, 2023). Los casos de resultados falsos positivos son poco comunes y generalmente ocurren cuando hay presencia de otros microorganismos que también producen ureasa. Estos microorganismos adicionales, aunque poco probables, podrían estar presentes en cantidades lo suficientemente significativas como para generar un resultado positivo (Chahuán A. *et al.*, 2020).

6.1.3 Cultivo

H.pylori puede ser cultivado a partir de biopsias gástricas, pero es una tarea difícil ya que este microorganismo requiere un ambiente microaerófilico y un medio complejo (Chahuán A. *et al.*, 2020). Este método tiene una sensibilidad y especificidad del 70-80% y 100% respectivamente (Sabbagh *et al.*, 2019). Sin embargo, el cultivo se ve afectado por una serie de factores como la calidad de la muestra clínica, el intervalo de tiempo entre el muestreo y el cultivo y las condiciones de transporte inapropiadas, etc. Además requiere de personal de laboratorio altamente capacitado y toma hasta 7 días hasta que las muestras pueden ser consideradas como negativas y hasta 2 semanas hasta que *H.pylori* ha crecido y se puede obtener el antibiograma (Pohl *et al.*, 2019). Por lo tanto, en la práctica clínica no es adecuado para la detección rutinaria de *H.pylori* pero juega un papel importante en la investigación de la resistencia a los antibióticos (Sun *et al.*, 2023).

6.1.4 Métodos moleculares

Los métodos de diagnóstico moleculares consisten en la amplificación del ácido nucleico mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El material genético (ADN) de *H.pylori* se puede obtener de biopsia gástrica pero también de saliva, heces o muestras dentales, por lo que dependiendo de la muestra utilizada puede considerarse un método invasivo o no invasivo (Bordin *et al.*, 2021).

Los métodos basados en PCR tienen una sensibilidad y especificidad cercana al 100%, por lo que estos pueden ayudar a detectar infección por *H.pylori* en pacientes con hemorragia por úlcera péptica, cáncer gástrico o linfoma MALT, para quienes el diagnóstico es importante pero difícil de obtener por otros métodos no moleculares (Ansari & Yamaoka, 2022). Gracias a las técnicas moleculares como la PCR podemos detectar patógenos pero además mutaciones de resistencia a los antibióticos que nos ayudarían a elegir una estrategia de tratamiento adecuada. Se pueden obtener resultados falsos positivos debido a que detecta fragmentos de ADN de bacterias muertas (Sabbagh *et al.*, 2019).

6.2 Métodos no invasivos

Clásicamente como métodos de diagnóstico que eviten la endoscopia se encuentran la prueba de antígenos en heces, la serología y la prueba de urea en el aliento (Pohl *et al.*, 2019).

6.2.1 Prueba de antígenos en heces (SAT: stool antigen test)

La prueba se basa en la detección del antígeno de *H.pylori* en las heces. Existen dos tipos de SAT: el inmunoensayo enzimático (EIA: enzyme immunoassay) y el ensayo inmunocromatográfico (ICA: immunochromatography assay), que utilizan anticuerpos policlonales o anticuerpos monoclonales. Las pruebas basadas en EIA proporcionan resultados más precisos y confiables que las basadas en ICA. A su vez, las pruebas de anticuerpos monoclonales obtienen mejores resultados, principalmente debido a la dificultad de obtener anticuerpos policlonales de calidad constante en todo momento (Sabbagh *et al.*, 2019).

La SAT se recomienda tanto para el diagnóstico primario de la infección como para el seguimiento de la eficacia del tratamiento. Esta prueba es no invasiva, de bajo costo, rápida y fácil de usar. Además tiene una sensibilidad del 95,5% y una especificidad del

97,6% (Bordin *et al.*, 2021). Las muestras de heces deben congelarse para mantener el antígeno intacto cuando las muestras no se analizan en un período corto de tiempo, de lo contrario la sensibilidad de esta prueba se reducirá críticamente (Sabbagh *et al.*, 2019). Entre las razones de los resultados falsos negativos se encuentran la distribución desigual del antígeno en las heces, la destrucción del antígeno en el estreñimiento, el sangrado continuo del tracto gastrointestinal, la baja carga bacteriana en el estómago (Bordin *et al.*, 2021) y el uso reciente de antibióticos, bismuto e inhibidores de la bomba de protones (Sabbagh *et al.*, 2019).

6.2.2 Serología

La serología puede detectar anticuerpos específicos en suero, saliva y orina (Sun *et al.*, 2023). La prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay) es el método más utilizado. Este método se basa en la detección de anticuerpos circulantes específicos IgA, IgG e IgM, pero solo la prueba de anticuerpos IgG es confiable. Este método tiene una sensibilidad y especificidad del 76-84% y del 79-90%, respectivamente (Sabbagh *et al.*, 2019).

Las pruebas serológicas están ampliamente disponibles, no son invasivas, son rápidas, no requieren ningún equipo especial y pueden usarse para detectar poblaciones. Otra de las ventajas es que no se ve afectada por el uso reciente de inhibidores de la bomba de protones, antibióticos, preparaciones de bismuto, hemorragia gastrointestinal o atrofia de la mucosa gástrica (Bordin *et al.*, 2021). La detección de anticuerpos específicos en la sangre puede persistir durante semanas después de la infección inicial por *H.pylori*. Por consiguiente, una prueba sérica positiva para anticuerpos no puede servir como base para una infección en curso. Por lo tanto, la serología no se recomienda como método de rutina para el diagnóstico pero puede ser útil cuando se combina con otros métodos (Sun *et al.*, 2023). También pueden producirse falsos negativos durante la infección temprana, ya que los niveles de anticuerpos no son lo suficientemente elevados durante una infección temprana (Sabbagh *et al.*, 2019).

6.2.3 Prueba de urea en el aliento (UBT: urea breath test)

La prueba consiste en la ingestión de urea marcada con ^{13}C o ^{14}C por parte del paciente (Bordin *et al.*, 2021). El ^{14}C es menos utilizado porque es un isótopo radioactivo que limita su uso en mujeres embarazadas y niños, aunque la dosis de radiación es baja (Chahuán A. *et al.*, 2020). Si *H.pylori* está presente en el paciente, el enzima ureasa de la bacteria hidroliza la urea en amoníaco y dióxido de carbono marcado. Luego el CO_2 marcado con

el isótopo se absorbe en el torrente sanguíneo, ingresa en los pulmones y se excreta con el aire exhalado (Bordin *et al.*, 2021). Para medir la liberación de dióxido de carbono generalmente se utiliza un espectrómetro de masas de relación de isótopos, sin embargo este equipo es caro y requiere de mucha habilidad. Recientemente se han desarrollado otros métodos menos costosos, como la espectroscopia infrarroja y el análisis de proporciones asistido por láser (Sabbagh *et al.*, 2019).

La sensibilidad y especificidad en general es mayor del 90%. Los pacientes deben suspender los IBP previo al examen porque disminuyen la sensibilidad (Chahuán A. *et al.*, 2020). Otros factores que pueden provocar resultados falsos negativos son el sangrado y la gastritis predominante en el cuerpo. Aunque rara vez, es cierto que también puede haber otros patógenos productores de ureasa en el estómago que lleven a resultados falsos positivos. Según varios protocolos existentes, la precisión de los resultados de la prueba depende de la cantidad de urea aplicada, el tiempo de muestreo y el punto de ajuste del valor de corte (Sabbagh *et al.*, 2019). La ventaja de la prueba es que no es invasiva y puede ser usada además para evaluar la erradicación de *H.pylori*, con un diagnóstico de gran rendimiento (Chahuán A. *et al.*, 2020).

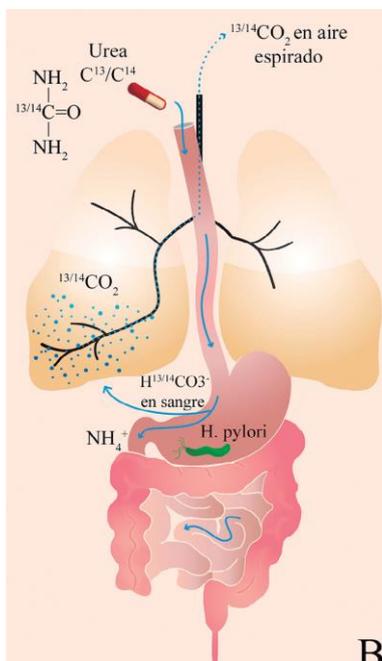


Figura 4. Principio del funcionamiento de la prueba de urea en el aliento (Chahuán A. *et al.*, 2020).

7. TRATAMIENTO

Existen varios regímenes de tratamiento de erradicación para *H.pylori* en todo el mundo, y el régimen de tratamiento estándar varía según la región y el país debido a las diferencias en la disponibilidad de medicamentos y la resistencia a los antimicrobianos (Suzuki *et al.*, 2022). Sin embargo, todos ellos tienen como objetivo la regresión de la sintomatología y la curación de la mucosa dañada por la infección (de Brito *et al.*, 2019). El tratamiento debe de aplicarse a todo paciente portador de la infección aunque no presente sintomatología (Pohl *et al.*, 2019).

Actualmente se aceptan pautas que cumplan una serie de condiciones. La pauta debe lograr índices de erradicación superiores al 90% y los efectos secundarios deben ser inferiores al 5%. Tiene que ser fácil de cumplimentar por el paciente, inducir bajas tasas de resistencia a los antibióticos, ser de corta duración y de bajo coste.

En nuestro país la pauta de primera línea en la erradicación de *H.pylori* es una terapia triple que consiste en la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y dos antibióticos (amoxicilina y claritromicina o metronidazol) durante 7 días. La elección de la pauta de primera línea viene determinada por la prevalencia local en las resistencias antimicrobianas a metronidazol y claritromicina. En España se pauta claritromicina porque la tasa de resistencia a la claritromicina es del 10% mientras que la del metronidazol es muy superior. Si el tratamiento inicial falla, debe instaurarse como segunda terapia erradicadora la pauta cuádruple que combina un IBP con tetraciclina, metronidazol y un compuesto de bismuto, siendo la duración de esta entre 7 y 14 días (Ministerio de Sanidad, 2024). El bismuto es un agente protector de las mucosas que ejerce efecto bactericida porque inhibe algunas de sus enzimas como por ejemplo la ureasa (Sun *et al.*, 2023). Los antibióticos anteriores pueden ser substituidos por amoxicilina y claritromicina respectivamente. Si la segunda terapia para erradicar *H. pylori* no tiene éxito, la recomendación estándar, sugerida por diversas Reuniones de Consenso sobre el tema, es llevar a cabo un cultivo y un antibiograma para establecer un tercer e incluso un cuarto tratamiento de "rescate" (Ministerio de Sanidad, 2024).

7.1 Mecanismos biomoleculares de resistencia de *H.pylori* a los antibióticos

7.1.1 Amoxicilina (AMX)

La amoxicilina es un antibiótico betalactámico, que en un entorno favorable con agentes supresores de ácido, ejerce su efecto antimicrobiano uniéndose a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP, penicillin-binding proteins). Esta unión inhibe la síntesis de peptidoglicano, componente fundamental de las paredes celulares bacterianas (Hasanuzzaman *et al.*, 2023), lo que lleva a la rotura de la pared celular de las cepas susceptibles a AMX (Lin *et al.*, 2023).

La resistencia a la amoxicilina se debe principalmente a los siguientes mecanismos:

- Las mutaciones en los genes que codifican para las proteínas de la membrana externa provocan una disminución de la permeabilidad de la membrana e impiden que pase el fármaco.
- Las mutaciones de los genes que codifican las bombas de eflujo reducen la concentración interna del fármaco en las bacterias.
- La mutación en los genes de las PBP impide que la amoxicilina se una.
- La producción de betalactamasas, que destruye la estructura química de la amoxicilina. (Lin *et al.*, 2023)

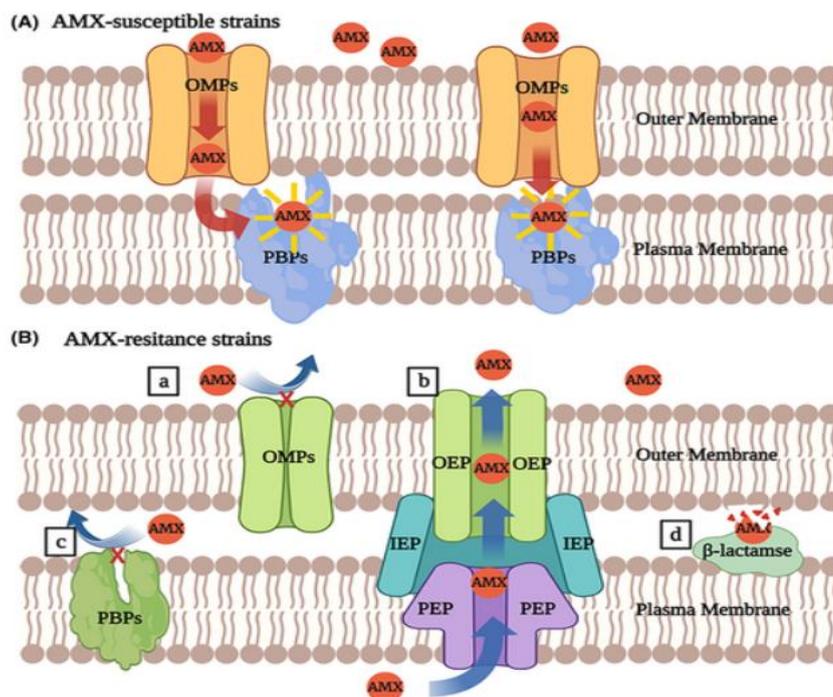


Figura 5. (A) Mecanismo de acción de la amoxicilina. (B) Mecanismo de resistencia a la amoxicilina. (Lin *et al.*, 2023).

7.1.2 Claritromicina

La claritromicina es un antibiótico macrólido que ejerce efectos antimicrobianos al unirse al bucle de peptidil transferasa del dominio V del ARN ribosomal 23S en la subunidad ribosómica bacteriana 50S (Hasanuzzaman *et al.*, 2023).

La resistencia a la claritromicina se debe principalmente a:

- Las mutaciones puntuales del gen 23S del ARNr dificultan la unión de claritromicina a la subunidad ribosómica 23S.
- Las mutaciones en los genes que codifican para las proteínas de la membrana externa impiden la entrada de claritromicina.
- El aumento de la salida de claritromicina mediada por sistemas de bomba de eflujo (Lin *et al.*, 2023).

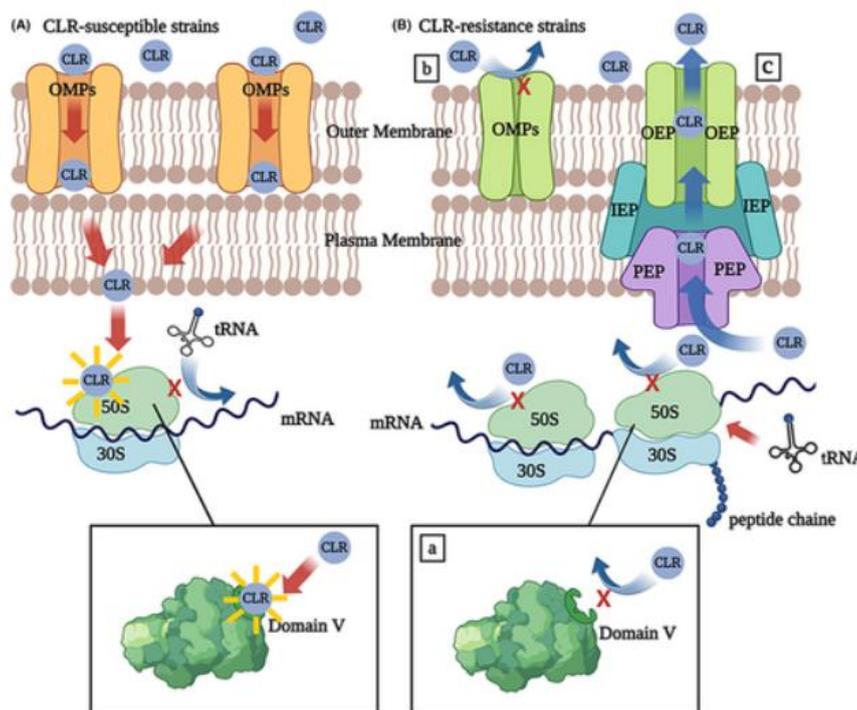


Figura 6. (A) Mecanismo de acción de la claritromicina. (B) Mecanismo de resistencia a la claritromicina (Lin *et al.*, 2023).

7.1.3 Metronidazol

El metronidazol es un antibiótico que pertenece al grupo de los nitroimidazoles. El metronidazol es un profármaco que tiene que activarse mediante la reducción intracelular del grupo nitro unido al anillo de imidazol. La reducción de metronidazol está mediada

principalmente por la NAD(P)H nitroreductasa (RdxA), la NAD(P)H flavin oxidorreductasa (FrxA) y enzimas similares a la ferredoxina (FdxB) insensibles al oxígeno en *H.pylori*. La activación reductora del metronidazol provoca la fragmentación del imidazol y los radicales libres nitroaniónicos que son citotóxicos (Hasanuzzaman *et al.*, 2023). Estos destruyen la estructura de la hélice del ADN en cepas susceptibles a MTZ.

La resistencia al metronidazol se debe a mutaciones puntuales en los genes codificantes FrxA, FdxB y RdxA ya que inhiben la producción de radicales aniónicos nitro (Lin *et al.*, 2023).

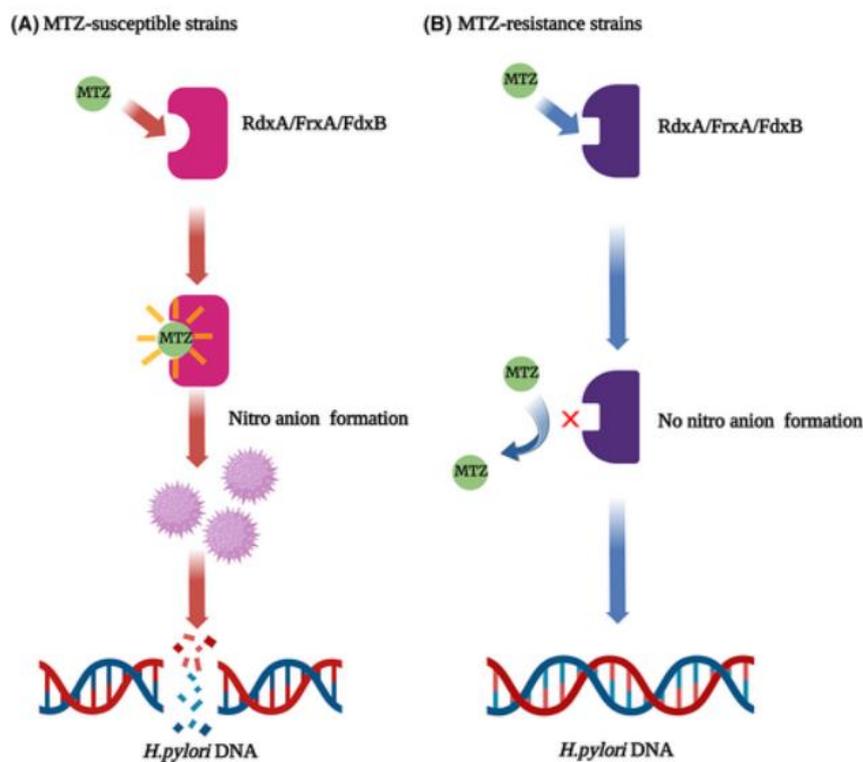


Figura 7. (A) Mecanismo de acción del metronidazol.(B) Mecanismo de resistencia al metronidazol.(Lin *et al.*, 2023).

7.1.4 Tetraciclinas

Las tetraciclinas interfieren con la unión del aminoacil-ARNt a los ribosomas e inhiben la síntesis de proteínas al unirse a los ribosomas bacterianos.

La resistencia a las tetraciclinas puede deberse a:

- a) El aumento de la salida de tetraciclina mediada por las bombas de eflujo.
- b) Las mutaciones puntuales del gen 16S ARNr dificultan la unión de la tetraciclina al sitio de unión primario ribosómico 16S (Lin *et al.*, 2023).

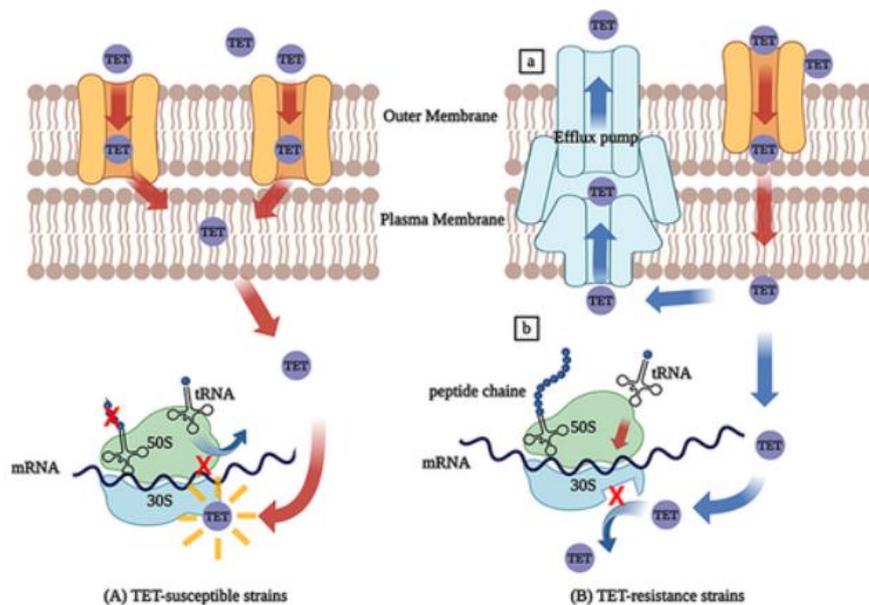


Figura 8. (A) Mecanismo de acción de las tetraciclinas. (B) Mecanismo de resistencia a las tetraciclinas. (Lin *et al.*, 2023)

7.2 Pruebas de detección de resistencia a antibióticos

Ante tal situación, se han propuesto el uso de terapias personalizadas como un posible nuevo tratamiento de primera línea. La realización de pruebas para identificar la susceptibilidad a los antibióticos parece ser una buena alternativa para la erradicación bacteriana (de Brito *et al.*, 2019).

Los métodos actuales de prueba de susceptibilidad a los antibióticos (AST) para *H.pylori* se dividen principalmente en técnicas basadas en cultivo y métodos de base molecular. Las técnicas basadas en cultivo incluyen: método de dilución en serie, método de difusión en disco y prueba E combinada.

El método de diluciones seriadas se basa en determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI). Para ello, se añaden al medio nutritivo concentraciones del fármaco preparadas previamente y se incuba el medio nutritivo con el antibiótico. Luego se evalúa el crecimiento y se determina la dosis activa del antibiótico. Las cepas pueden dividirse en sensibles, moderadamente resistentes y resistentes dependiendo de las concentraciones a las que las cepas de *H.pylori* son sensibles.

En el método de difusión en disco se utiliza un disco de papel como portador de antibióticos. Se basa en la difusión del fármaco desde el disco a un medio nutritivo denso y la supresión del crecimiento de *H.pylori* en la zona donde la concentración del antibiótico

excede la CIM. El efecto del antibiótico se estima por el diámetro de la zona de supresión del crecimiento. En la actualidad este método no se utiliza prácticamente porque no existen criterios claros para interpretar los resultados obtenidos.

La prueba E es un método de difusión en disco que emplea una tira de polímero como portador de antibiótico. En ella se establece un gradiente de concentración del medicamento. La efectividad del antibiótico se mide observando la zona de inhibición del crecimiento de los microorganismos, que se manifiesta como un área en forma de gota donde no crecen los microorganismos (Medakina *et al.*, 2023).

Las técnicas de base molecular se dividen en gran medida en ensayos basados en PCR y técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS).

Los ensayos basados en PCR analizan las mutaciones puntuales más comunes en el ARNr 23S para determinar la resistencia a los antibióticos. Sólo detecta las mutaciones más comunes que son más prevalentes. Sin embargo, los métodos basados en secuenciación de próxima generación permiten la identificación de variantes genéticas mucho más complejas además de nuevas mutaciones genéticas que están involucradas en la resistencia a los antibióticos (Ng *et al.*, 2023).

8. VACUNAS

Una vacuna contra *H.pylori* disminuiría la frecuencia y gravedad de las enfermedades gastrointestinales, además de prevenirlas o erradicarlas (Elbehiry *et al.*, 2023). Las vacunas pueden ser profilácticas, es decir, que previenen la colonización de la bacteria o terapéuticas, en este caso como un complemento o alternativa a la terapia de erradicación (Boyanova *et al.*, 2019). Ultimamente, los estudios se han enfocado en el desarrollo de vacunas inversas utilizando la bioinformática. Se han identificado cinco epítotos antigénicos como posibles candidatos vacunales: babA, sabA, fecA, vacA y omp16. Sin embargo avanzar en este campo ha sido muy complicado, ya que muchos estudios no han logrado resultados exitosos en modelos experimentales (de Brito *et al.*, 2019). Las vacunas se encuentran principalmente en las etapas preclínicas o de fase I, carecen de consistencia y producen resultados variados (Elbehiry *et al.*, 2023). Sin embargo, en China se ha realizado un ensayo aleatorizado de fase III con niños que resultó eficaz para proporcionar vacunas orales con B ureasa recombinante contra *H.pylori* (de Brito *et al.*, 2019). La tasa de vacunación fue del 71,8% y se detectaron reacciones adversas leves como vómitos, fiebre y dolor de cabeza en el 7% de los grupos de vacuna y placebo

(Aumpan *et al.*, 2023). A pesar de que algunas vacunas candidatas parecen prometedoras, ninguna ha demostrado ser clínicamente aplicable (Elbehiry *et al.*, 2023).

Para desarrollar vacunas efectivas y seguras contra *H.pylori*, es esencial realizar el mapeo de epítomos, el enfoque genómico, la elección de determinantes antigénicos y el uso de mejores adyuvantes y formulaciones. Estas vacunas deben ser multicompetentes, basadas en antígenos conservados de *H.pylori*, capaces de inducir una respuesta inmune mediada por células adecuadas. Sin embargo, es fundamental la participación activa de más centros de investigación en este campo (Boyanova *et al.*, 2019).

9. CONCLUSIONES

Está bien establecida la relación entre *Helicobacter pylori* y la úlcera péptica además de otras enfermedades gástricas. La infección por *H.pylori* está muy extendida por todo el mundo y generalmente se transmite en la infancia. Se han desarrollado distintos métodos de diagnóstico para la detección de la infección. Los tratamientos antibióticos fueron efectivos si bien el desarrollo de resistencia hace que sea considerado por la OMS como un patógeno de alta prioridad. El desarrollo de una vacuna podría lograr efectos preventivos y de erradicación. Sin embargo, este es un campo de investigación activo y se necesitan más estudios para una mayor exploración.

CONCLUSIÓNS

Está ben establecida a relación entre *Helicobacter pylori* e a úlcera péptica ademais de outras enfermidades gástricas. A infección por *H.pylori* está moi estendida por todo o mundo e xeralmente transmítese na infancia. Desenvolvéronse diferentes métodos de diagnóstico para a detección da infección. Os tratamentos antibióticos foron efectivos, aínda que o desenvolvemento de resistencia fai que sexa considerado pola OMS como un patóxeno de alta prioridade. O desenvolvemento dunha vacina podería conseguir efectos preventivos e de erradicación. Non obstante, este é un campo de investigación activo e precísanse máis estudos para unha maior exploración.

CONCLUSIONS

The relationship between *Helicobacter pylori* and peptic ulcer as well as other gastric diseases is well established. *H.pylori* infection is widespread throughout the world and is usually transmitted in childhood. Different diagnostic methods have been developed to detect the infection. Antibiotic treatments were effective, although the development of resistance means that it is considered by the OMS as a high-priority pathogen. The development of a vaccine could achieve preventive and eradication effects. However, this is an active field of research and more studies are needed for further exploration.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Abraham, E. P., Chain, E. (1940). An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 146(3713), 837. <https://doi.org/10.1038/146837a0>
- Akram, F., Imtiaz, M., & Haq, I. U. (2023). Emergent crisis of antibiotic resistance: A silent pandemic threat to 21st century. *Microbial Pathogenesis*, 174, 105923. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105923>
- Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2022). *Helicobacter pylori* infection, its laboratory diagnosis, and antimicrobial resistance: A perspective of clinical relevance. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(3), e00258-21. <https://doi.org/10.1128/cmr.00258-21>
- Aumpan, N., Mahachai, V., & Vilaichone, R.-K. (2023). Management of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 7(1), 3-15. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12843>
- Bordin, D. S., Voynovan, I. N., Andreev, D. N., & Maev, I. V. (2021). Current *Helicobacter pylori* diagnostics. *Diagnostics*, 11(8), 1458. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081458>
- Boyanova, L., Hadzhiyski, P., Kandilarov, N., Markovska, R., & Mitov, I. (2019). Multidrug resistance in *Helicobacter pylori*: Current state and future directions. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(9), 909-915. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1654858>
- Chahuán A., J., Pizarro R., M., Díaz P., L. A., Villalón F., A., & Riquelme P., A. (2020). Métodos de diagnóstico para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología Latinoamericana*, 31(2), 98-106. <https://doi.org/10.46613/gastrolat202002-08>
- de Brito, B. B., da Silva, F. A. F., Soares, A. S., Pereira, V. A., Santos, M. L. C., Sampaio, M. M., Neves, P. H. M., & de Melo, F. F. (2019). Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World Journal of Gastroenterology*, 25(37), 5578-5589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>

- Elbehiry, A., Marzouk, E., Aldubaib, M., Abalkhail, A., Anagreyah, S., Anajirih, N., Almuzaini, A. M., Rawway, M., Alfadhel, A., Draz, A., & Abu-Okail, A. (2023). *Helicobacter pylori* infection: Current status and future prospects on diagnostic, therapeutic and control challenges. *Antibiotics*, 12(2), 191. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020191>
- Godavarthy, P. K., & Puli, C. (2023). From antibiotic resistance to antibiotic renaissance: A new era in *Helicobacter pylori* treatment. *Cureus*, 15(3), e36041. <https://doi.org/10.7759/cureus.36041>
- Hasanuzzaman, M., Bang, C. S., & Gong, E. J. (2024). Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: Mechanisms and clinical implications. *Journal of Korean Medical Science*, 39(4), e44. <https://doi.org/10.3346/jkms.2024.39.e44>
- Huemer, M., Shambat, S. M., Brugger, S. D., & Zinkernagel, A. S. (2020). Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Reports*, 21(12), e51034. <https://doi.org/10.15252/embr.202051034>
- Lara Icaza, J. D., Triana Castro, C. T., & Fuenmayor Boscán, A. (2021). *Helicobacter pylori* y los diferentes métodos para el diagnóstico: Invasivos y no invasivos. *RECIAMUC*, 5(3),73-87. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.\(3\).agosto.2021.73-87](https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.(3).agosto.2021.73-87)
- Lin, Y., Shao, Y., Yan, J., & Ye, G. (2023). Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: From potential biomolecular mechanisms to clinical practice. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 37(7), e24885. <https://doi.org/10.1002/jcla.24885>
- Malfertheiner, P., Camargo, M. C., El-Omar, E., Liou, J.-M., Peek, R., Schulz, C., Smith, S. I., & Suerbaum, S. (2023). *Helicobacter pylori* infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 9, 19. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00431-8>
- Madigan, M. T., Bender, K. S., Buckley, D. H., Sattley, W.M. & Stahl, D. A. (2021). *Brock Biology of Microorganisms* (16th ed.). Pearson.

- Medakina, I., Tsapkova, L., Polyakova, V., Nikolaev, S., Yanova, T., Dekhnich, N., Khatkov, I., Bordin, D., & Bodunova, N. (2023). *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: Molecular basis and diagnostic methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9433. <https://doi.org/10.3390/ijms24119433>
- Mezmale, L., Coelho, L. G., Bordin, D., & Leja, M. (2020). Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 25(S1), e12734. <https://doi.org/10.1111/hel.12734>
- Ministerio de Sanidad (2024). Tratamiento de la infección *Helicobacter pylori*. Recuperado el 10 de mayo de 2024, https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/po rTema/home.htm.
- Ng, H.-Y., Leung, W. K., & Cheung, K.-S. (2023). Antibiotic resistance, susceptibility testing and stewardship in *Helicobacter pylori* infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11708. <https://doi.org/10.3390/ijms241411708>
- Organización Panamericana de la Salud. (4 de marzo de 2021). *Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS*. Recuperado el 3 de abril de 2024, <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
- Pohl, D., Keller, P. M., Bordier, V., & Wagner, K. (2019). Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World Journal of Gastroenterology*, 25(32), 4629-4660. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4629>
- Sabbagh, P., Mohammadnia-Afrouzi, M., Javanian, M., Babazadeh, A., Koppolu, V., Vasigala, V. R., Nouri, H. R., & Ebrahimpour, S. (2019). Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: Ideals, options, and limitations. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(1), 55-66. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3414-4>

- Saxena, A., Mukhopadhyay, A. K., & Nandi, S. P. (2020). *Helicobacter pylori*: Perturbation and restoration of gut microbiome. *Journal of Biosciences*, 45(1), 110. <https://doi.org/10.1007/s12038-020-00078-7>
- Singh, P., Tiwari, S. P., Mehdi, M. M., & Sharma, R. (2021). Role of bacterial infection (*H. pylori*) in colon carcinogenesis and therapeutic approaches. In N. K. Vishvakarma, G. P. Nagaraju & D. Shukla (Eds.), *Colon Cancer Diagnosis and Therapy: Volume 2* (pp. 109-142). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-64668-4_6
- Sonnenberg, A. (2022). Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 55(S1), S1-S13. <https://doi.org/10.1111/apt.16592>
- Sukri, A., Hanafiah, A., Mohamad Zin, N., & Kosai, N. R. (2020). Epidemiology and role of *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric cancer carcinogenesis. *APMIS*, 128(2), 150-161. <https://doi.org/10.1111/apm.13034>
- Sun, Q., Yuan, C., Zhou, S., Lu, J., Zeng, M., Cai, X., & Song, H. (2023). *Helicobacter pylori* infection: A dynamic process from diagnosis to treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1257817>
- Suzuki, S., Kusano, C., Horii, T., Ichijima, R., & Ikehara, H. (2022). The ideal *Helicobacter pylori* treatment for the present and the future. *Digestion*, 103(1), 62-68. <https://doi.org/10.1159/000519413>